

전신성 홍반성 루푸스에서 진단된 IgA 신병증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*, 국민건강보험공단 일산병원 해부병리과*

김현욱 · 강신욱 · 최규현 · 이호영 · 한대석 · 기정혜* · 정현주*

=Abstract=

A case of IgA nephropathy with systemic lupus erythematosus

Hyun Wook Kim, M.D., Shin Wook Kang, M.D., Kyu Hun Choi, M.D.,
Ho Yung Lee, M.D., Dae Suk Han, M.D.,
Jeong Hae Kie, M.D.* and Hyeon Joo Jeong, M.D.*

Departments of Internal Medicine and Pathology*, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea;
Department of Pathology, Ilsan hospital, National Health Insurance Medical Center, Goyang, Korea*

In systemic lupus erythematosus patients, prevalence of renal involvement is high, even in the absence of overt clinical manifestation. Lupus nephritis can usually be categorized according to the widely used WHO classification. however, clinically significant renal disease unrelated to lupus nephritis have rarely been described in patients with SLE.

Especially, there has been few reported cases of IgA nephropathy with SLE since first reported in 1995, but their relationship is not apparent yet. We experienced a 72-year-old female who was admitted to our hospital due to generalized edema, arthralgia, proteinuria, microscopic hematuria. Her diagnosis of IgA nephropathy was established on biopsy. At the same time, she was diagnosed as SLE. in that the serology for ANA was positive at 1:640, lupus anticoagulant and anti-cardiolipin antibody were positive, hemolytic anemia, arthritis and oral ulcer. and eventually she was diagnosed end-stage renal disease 2 months later. In conclusion, atypical glomerular lesion in SLE should raise the possibility of a non-lupus glomerulopathy, including IgA nephropathy. (Korean J Med 66:190-194, 2004)

Key Words : Glomerulonephritis, IgA; Lupus Erythematosus, Sytemic

서 론

전신성 홍반성 루푸스는 임상 양상과 혈청학적 검사로 진단되는 다양한 표현형을 가진 전신적 자가면역질환으로 면역복합체에 의한 신장의 침범은 흔하며, 일반적으로 조직검사를 통해 WHO에서 제시한 다섯 가지의 루푸스 신염으로 분류되며 각각 다른 예후를 갖는다¹⁾.

하지만 루푸스 환자에서 나타나는 모든 신장 병변이

루푸스 신염의 진단기준에 부합되는 것은 아니며 드물게 이러한 진단기준에 부합되지 않는 비루푸스 신염과의 동반에 관한 보고들이 있는데, 1999년 Baranowska-Daca 등은 367명의 루푸스 환자들에서 시행한 신조직 검사상 25명(7%)에서는 비루푸스 신염이 동반되었던 것으로 보고하였다. 그 중에서도 본 증례에서 보고하고자 하는 IgA 신병증과의 동반은 매우 드문 경우로 1995년 Mac-Moune Lai 등²⁾이 처음으로 3예를 보고하였으며

•접 수 : 2003년 6월 9일

•통 과 : 2003년 9월 1일

•교신저자 : 최규현, 서울시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 내과학교실(120-752)

E-mail : khchoi6@yumc.yonsei.ac.kr

지금까지 Topaloglu 등³⁾이 보고한 유전성 동형접합 C1q 결핍(hereditary homozygous C1q deficiency)과 동반된 2예, Basile⁴⁾이 보고한 1예가 있으며 국내에서는 아직 증례 보고된 적이 없다.

최근 본 저자들은 전신성 홍반성 루푸스에서 IgA 신병증이 진단된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 강○화, 여자, 72세

주 소 : 전신 부종, 다발성 관절통

현병력 : 본 환자는 내원 3개월 전부터의 발열 및 관절통, 근육통으로 개인병원에서 투약해 왔으나 증상 호전 없어 2002년 1월 상급병원 내원하여 시행한 검사소견에서 현미경적 혈뇨와 단백뇨, 급성 신부전 소견 보여 신조직 검사시행 후 본원으로 전원되었다.

과거력 : 고혈압, 결핵, 간염, 당뇨의 과거력 없었고, 흡연 및 음주력 없었다.

가족력 : 특이사항 없음

이학적 소견 : 내원 당시 혈압은 150/70 mmHg, 체온 37.9℃, 맥박은 84회/분, 호흡수는 18회/분이었다. 만성 병색을 보였으나 의식은 명료하였으며 결막은 창백하였다. 안면부의 발진, 광과민성, 레이노 현상은 관찰되지 않았으나 구강내 궤양소견을 보였고, 경정맥 확장소견은 보이지 않았으며 흉부 청진상 양측 폐야에서 호흡음은 감소되어 있었으나 심잡음은 청진되지 않았다. 복부에는 특이소견 없었으며 하지에서는 함요 부종을 보였다. 양측 건관절, 팔꿈치관절, 손목관절, 근위지관절, 슬관절에 종창과 압통을 호소하였으며 신경학적 검사상 특이소견은 없었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 일반 혈액학 검사에서 혈색소 8.3 g/dL, 헤마토크릿 24.0%, 백혈구 10,530/mm³ (중성구 75.8%, 림프구 13%), 혈소판 303,000/mm³ 이었으며, 혈청 생화학 검사에서는 혈중요소질소(BUN) 39 mg/dL, 크레아티닌(Cr) 5.8 mg/dL이었고, 총 단백질과 알부민은 각각 4.9 g/dL, 2.5 g/dL이었다. 뇨검사상 단백뇨 3+, 혈뇨 many/HPF이었다. 내원 당시의 적혈구 침강속도는 21.0 mm/hr, C-반응단백(CRP)은 12.0 mg/dL이었고, VDRL, 류마티스 인자는 음성이었으나, ASO titer는 230으로 약간 증가해 있었다. 항핵항체가는 1:640 양성(homogenous type)이었고, 항 ds-DNA 항체

가는 음성이었으며 6주 후 추적검사에서도 같은 결과를 보였다. 혈청 C₃는 77.8 mg/dL (참고치 90~180)로 약간 감소되어 있었고, C₄는 18.1 mg/dL (참고치 10~40)으로 정상 범위였다. 항 Ro항체, 항 La항체, 항 RNP 항체, 항 Sm 항체는 모두 음성이었으며, lupus anticoagulant는 양성, anti-cardiolipin IgM은 역가 28.5 MPU (IgM phospholipid unit)으로 양성이었으나 anti-cardiolipin IgG는 음성이었다. 이후 6주 후 추적관찰에서도 anti-cardiolipin IgM은 역가 26.3 MPU로 지속적인 양성 소견을 보였다. 혈청철은 67 ug/dL, 총 철결합능은 87 ug/dL, 혈청 페리틴은 410 ng/mL, lactate dehydrogenase 720 IU/L, reticulocyte production index 2.2, total bilirubin은 1.7 mg/dL이었으며 urine hemoglobin은 양성이었고, 직접 Coomb's 항 글로불린 시험(anti-IgG direct antibody test)도 양성이었으나 간접 Coomb's 항 글로불린 시험은 음성이었다. prothrombin time은 INR (international normalized ratio) 0.95, activated partial thromboplastin time은 39.5 sec으로 정상 범위였고, antithrombin III가 58%로 감소된 소견을 보였으나 fibrinogen (functional)은 256 mg/dL으로 정상 범위였고, fibrin degradation products도 1:2 negative (<5 ug/mL)였으며, D-dimer 음성으로 파종성 혈관내 응고증 소견은 보이지 않았다. IgG/IgA/IgM는 각각 1030 mg/L, 294 mg/L, 155 mg/L, 24시간 소변 검사상 단백질 3,686 mg, 알부민 3,196 mg, CCr 12.9 mL/min/m²이었다. HBsAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HCV는 모두 음성이었으며 total cholesterol/LDL cholesterol/triglyceride/HDL cholesterol은 각각 145 mg/dL, 76 mg/dL, 111 mg/dL, 28 mg/dL이었고, 전신적 골주사 사진에서는 종창과 압통을 보인 병변 부위에 다발성 섭취울 증가를 보였다.

조직병리 소견 : 광학현미경 검사에서 모두 4개의 사구체가 관찰되었으며 이 중 2개의 사구체에서 현저한 메산지움증식 소견을 보였다. 나머지 2개의 사구체 중에서의 한 사구체는 전경화(global sclerosis)를 보였으며, 다른 사구체는 정상이었다. 국소적으로 사이질(interstitium)에 경미한 섬유화와 단백염증세포 침윤이 관찰되었으며 이와 함께 세뇨관위축(tubular atrophy)도 동반되어 있었다(그림 1).

면역 형광 검사에서 메산지움과 그 근위부(paramesangium)를 따라 IgA와 C3에 대해 고도의 면역 형광 반응을 관찰하였고, IgG와 IgM에 대해 사구체 간질에서

매우 미약한 면역 형광 반응을 관찰하였으나 C1q와 C4에 대한 반응은 없었다(그림 2).

전자현미경검사에서 메산지움과 그 근위부를 따라 비교적 균일한 전자고밀도침착물(electron dense deposit)을 관찰하였다. 그러나 사구체 기저막의 내피세포와 상피세포 밑에서는 전자고밀도침착물을 관찰할 수 없었다(그림 3).

상기 병리 소견에 의해 Hass's 분류에 따라 IgA 신병증, class III로 진단하였다.

치료 및 경과 : 내원 당시 양측성 늑막 삼출액과 함양 부종 소견 보였으나 유효 순환 혈액량은 모자란 탈수 상

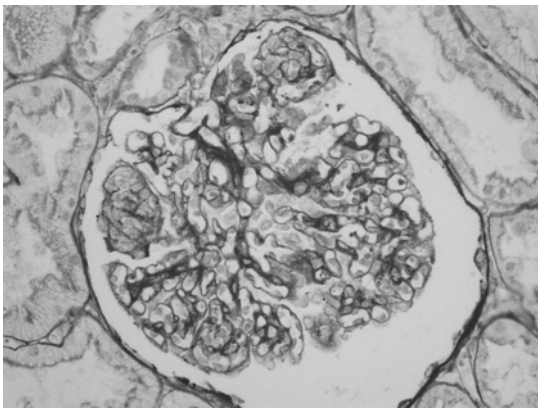


Figure 1. On light microscopic examination, A glomerulus showing increased mesangial cellularity is observed (periodic acid-schiff, $\times 400$)

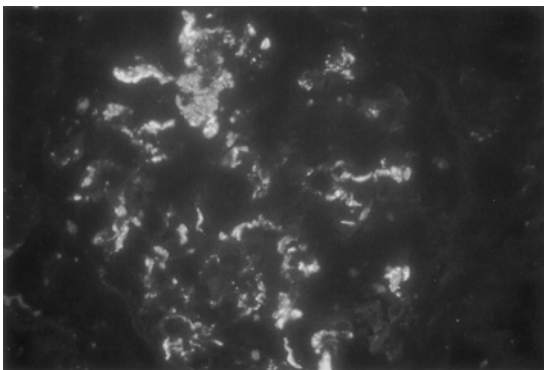


Figure 2. On immunofluorescent study, the glomerulus shows severe immunofluorescent activity for IgA on the mesangium and paramesangium (fluorescein isothiocyanate-conjugated anti-human IgA, $\times 400$)

태로 조심스럽게 수액 요법을 시행하였으며 내원 3일째 늑막 삼출액 증가로 2일간 혈액투석 시행하고, 이후 이뇨제 용량 조절하면서 소변량 유지되고 신기능 호전되어 BUN/Cr 32.7/1.6까지 감소하였다. 내원 당시 발열과 C-반응단백의 상승소견(12.0 mg/dL)으로 감염 질환의 동반이 의심되어 항생제 치료 시작하였으며 스테로이드 사용은 보류하였다. 이후 관절통, 근육통은 투석 후 소염진통제 투약 중에 호전되었으며 용혈성 빈혈도 호전되는 소견을 보였다.

항핵항체가 1:640 양성(homogenous type), 다발성 관절염 소견, lupus anticoagulant, 항 cardiolipin 항체 양성, 용혈성 빈혈, 구강내 궤양으로 American Rheumatism Association의 진단기준에 근거하여 전신성 홍반성 루푸스로 진단하였고, 신장은 조직병리 결과에 의하여 IgA 신병증으로 진단하였다.

이후 외래 추적관찰하면서 보존적 치료 시행 중 전신 부종 소견 지속되고 신기능이 저하되어 말기 신부전으로 진단 받고 동정맥루 수술 시행 받았으며 현재 주 2회 정기적 혈액투석 시행하며 추적관찰 중이다.

고 찰

전신성 홍반성 루푸스에 있어서 신장은 가장 흔하게 침범되는 기관으로서 일반적으로 면역복합체의 사구체

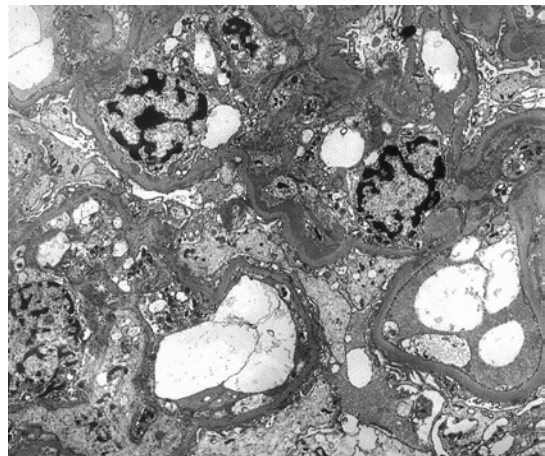


Figure 3. On electron microscopic examination, there are electron-dense deposits on the mesangium and paramesangium. The capillary basement membrane showed absence of electron dense depositions (lead citrate and uranyl acetate, $\times 3000$)

내 침착을 특징으로 하고 그 임상 양상은 무증상 현미경적 혈뇨, 단백뇨에서부터 말기 신부전까지 다양하며 진단 이후에 5년 신생존율은 보고에 따라 55%에서 89% 정도로 알려져 있다⁶⁾. 이러한 루푸스 신염의 예후는 임상 양상과 부합하지 않는 경우가 많고 일반적으로 조직 검사 결과와의 연관성이 큰 것으로 알려져 있다⁷⁾. 따라서 루푸스 신염의 진단과 치료 및 예후 판정에 있어서 신조직 검사는 중요한데, 그 결과는 대부분 WHO의 다섯 가지 루푸스 신염의 기준에 부합되나 소수에서는 비루푸스 신염을 보인다는 보고가 있다. Baranowska-Daca 등의 비루푸스신염에 관한 36예 보고에 대한 분석에 의하면 20예의 아밀로이드증을 비롯하여 최소변화콩팥병증(minimal change disease), 국소 사구체경화증(focal segmental glomerulosclerosis), 감염과 연관된 사구체신염(infection-related glomerulonephritis), glomerulocytic kidney disease, necrotizing glomerulitis, 사르코이드증 세뇨관-간질성 질환(sarcoid tubulointerstitial nephritis), 비스테로이드성 항염증제 유발 세뇨관-간질성 괴사(non-steroidal anti-inflammatory drug induced tubulointerstitial necrosis), IgA 신병증 등의 소견을 보였다⁸⁾. 이들의 다른 연구에서 1988년부터 1998년까지 전신성 홍반성 루푸스에서 시행한 367예의 신조직검사 결과에 의하면 25예(7%)에서 비루푸스 신염의 소견을 보였으며 루푸스의 활성도가 높지 않은 한 예에서 IgA 신병증이 발견되었음을 보고하였다²⁾. 이처럼 소수이기는 하나 전신성 홍반성 루푸스 환자에서의 신조직 검사에서는 다양한 비루푸스 신염이 보일 수 있으며 본 증례에서는 IgA 신병증이 진단 되었다.

전신성 홍반성 루푸스와 IgA 신병증의 병인론에 관한 이론적 연관성은 아직 정립되어 있지 않은 상황으로 두 질환 모두 면역복합체에 의한 사구체 손상을 공통적인 기전으로 갖고 있으나 IgA 신병증의 경우 그 대상 항원에 대하여 알려져 있지 않고 있으며 루푸스 신염의 경우 항원으로서 nucleosome의 역할에 관한 여러 연구가 진행되고 있으나, 아직 확실한 기전은 밝혀져 있지 않고 있다. 두 질환의 병인론에 있어서 공통점으로 생각해볼 수 있는 부분은 소수의 연구결과에서 C1q에 대한 항체가 전신성 홍반성 루푸스와 IgA 신병증에서 동시에 발견되었다는 보고⁹⁾나 유전성 동형접합 C1q 결핍(hereditary homozygous C1q deficiency)에서 전신성 홍반성 루푸스와 IgA 신병증이 동반되었다는 결과⁴⁾ 등을 살펴볼 때

면역반응과 면역복합체의 제거에 있어서 중요한 역할을 하는 보체 활성화 산물에 관한 연구가 두 질환의 병인론적 연관성에 관하여 향후 필요할 것으로 생각된다. 또한 11번 염색체의 장완에 있는 Uteroglobin gene의 유전자 다형성에 관한 연구를 통해 전신성 홍반성 루푸스와 말기 IgA 신병증에서 공통적으로 32G allele에 비해 32A allele의 발현 빈도가 높다는 사실도 두 질환의 연관성을 알아내는데 단서가 될 수 있다고 하겠다¹⁰⁾.

반면에 두 질환에 있어서 병인론적인 차이점으로는 IgA 신병증의 혈관 사이세포(mesangium)에는 IgA와 보체 활성화에서 alternative pathway의 산물인 C3가 주된 침착을 보이나 루푸스 신염에 있어서는 주로 IgG와 classical pathway의 산물인 C4, C1q의 침착을 보인다는 것이 알려져 있다³⁾.

따라서, 기전이 확실하지 않고 드문 경우이기는 하나 전신성 홍반성 루푸스에 동반된 신장 병변에서 전형적인 범주에 속하는 루푸스 신염 이외에도 IgA 신병증을 포함한 비루푸스 신염의 가능성을 항상 염두에 두어야 할 것으로 생각된다.

요 약

저자들은 전신성 홍반성 루푸스에 동반된 신증후군, 신부전으로 내원한 환자에게 시행한 신조직 검사에서 IgA 신병증이 진단되어 보존적 치료 후 한 때 호전되었으나, 현재는 말기 신부전으로 지속적 혈액투석 치료를 받고 있는 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 국내에서 처음으로 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 40:1725, 1997
- 2) Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Cartwright J, Sheik-Hamad D, Truong LD. Non-lupus nephritis in patients with SLE [abstract]. *Lab Invest* 79:154A, 1999
- 3) Mac-Moune Lai F, Li EK., Tang NL, Li PK, Lui SF, Lai KN. IgA nephropathy: a rare lesion in systemic lupus erythematosus. *Mod Pathol* 8:5-10, 1995
- 4) Topaloglu R, Bakkaloglu A, Slingsby JH, Mihatsch MJ, Pascual M, Norsworthy P, Morley BJ, Saatci U, Schifferli JA, Walport MJ, *Molecular basis of*

hereditary C1q deficiency associated with SLE and IgA nephropathy in a Turkish family. Kidney int 50:635–642, 1996

- 5) Basile C, Semeraro A, Montanaro A, Giordano R, de Padova F, Marangi AL, Ligorio VA, Santese D. *IgA nephropathy in a patient with systemic lupus erythematosus. Nephrol Dial Transplant* 13:1891–1892, 1998
- 6) Mojcik CF, Klippel JH. *End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. Am J Med* 101:100–107, 1996
- 7) Gladman DD. *Prognosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol* 8:430–437, 1996
- 8) Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. *Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus. Hum Pathol* 32:1125–1135, 2001
- 9) Gunnarsson J, Ronnelid J, Lundberg I, Jacobson SH. *Occurrence of anti-C1q antibodies in IgA nephropathy. Nephrol Dial Transplant* 12:2263–2268, 1997
- 10) Menegatti E, Nardacchione A, Alpa M, Agnes C, Rossi D, Chiara M, Modena V, Sena LM, Roccatello D. *Polymorphism of the Uteroglobin gene in systemic lupus erythematosus and IgA nephropathy. Lab Invest* 82:543–546, 2002